

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za metadon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Toksičnost opioda u dojenčadi izložene putem majčinog mlijeka

U objavljenoj literaturi navedeni su slučajevi ozbiljnih štetnih događaja prijavljenih u dojenčadi koja je izložena metadonu putem majčinog mlijeka. Sveukupan broj prijavljenih slučajeva toksičnosti, a posebno onih sa smrtnim ishodom u dojenčadi na majčinom mlijeku ostaje iznimno nizak te je uspostavljanje uzročne povezanosti izuzetno izazovno zbog drugih zbunjujućih faktora ili predispozicijskih faktora. Prikazani slučajevi smatraju se nedovoljnima za ažuriranje informacija o lijeku. Ipak, savjet za majke o smanjenju rizika vezan za praćenje nuspojava u dojenčadi na majčinom mlijeku nije standardno prisutan u informacijama o lijeku, a samo je kod nekih lijekova naglašena potreba za praćenjem sedacije. Unatoč ograničenosti dostupnih podataka smatra se da je razborito ažurirati informacije o lijeku o primjeni tijekom dojenja, kako bi majke koje doje dobile dosljedne smjernice o potrebi pažljivog praćenja dojenčadi tijekom dojenja.

Interakcija sa serotonergičkim lijekovima

Zabilježen je i veći broj objavljene literature koja opisuje serotoninški sindrom u osoba koje primjenjuju metadon i ne može se isključiti uloga metadona u tim slučajevima. Pored toga, sintetski opiodi piperidina kao npr. metadon su slabi inhibitori ponovne pohrane serotoninina što može dovesti do povećanja razine serotoninina. Na temelju tih podataka predlaže se ažuriranje dijela 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka (i odgovarajućeg dijela upute o lijeku).

Adrenalna insuficijencija

Nekoliko uvjerljivih mehanizama za adrenalnu insuficijenciju uzrokovanu metadonom objavljeno je u medicinskoj literaturi koji podupiru tezu da primjena opioda može imati interakcije s putevima hipotalamusa i hipofize te biti povezana sa smanjenim glukokortikoidnim odgovorom na akutnu aktivaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Otpuštanje kortizola posredovano ACTH-om bilo je značajno niže kod osoba koje kronično primjenjuju metadon što ukazuje na to da kronična primjena opijata može iscrpiti ACTH/betaendorfin sustav stvarajući tako sekundarni hipoadrenalizam. Preporučuje se ažuriranje dijela 4.4 sažetaka opisa svojstava lijeka i odgovarajućeg dijela upute o lijeku upozorenjem da opiodni analgetici mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje te zamjensku terapiju glukokortikoidima.

Smanjena razina spolnih hormona

Podaci ukazuju na to da većina opioda, kada se primjenjuje dugoročno, može izazvati hipogonadizam sa ili bez simptoma seksualne disfunkcije. Uobičajene manifestacije uključuju nizak libido, erektilnu disfunkciju i amenoreju te su navedeni u dijelu 4.8 najpregledanijih sažetaka opisa svojstava lijeka. Uvjerljivi mehanizam djelovanja, već navedeni preporučeni pojmovi i relevantne objave iz literature pružaju dovoljno opravdanja za preporuku ažuriranja dijela 4.4 sažetka opisa svojstava lijekova koji sadrže metadon i ažuriranje odgovarajućeg dijela upute o lijeku.

Hipoglikemija

Objavljeno je nekoliko publikacija tijekom izvještajnog razdoblja koje naglašavaju ozbiljne slučajeve hipoglikemije u kontekstu predoziranja metadonom ili pojačavanja doze, a neke pokazuju usku povezanost između izloženosti metadonu i hipoglikemije. Krivulja doza-odgovor je jasna, a slični učinci nisu viđeni kod drugih opioda. Stoga se preporučuje ažuriranje dijela 4.4, 4.8

i 4.9 sažetaka opisa svojstava lijeka i odgovarajućeg dijela upute o lijeku sa preporučenim pojmom hipoglikemija.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za metadon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) metadon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnosioci zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže metadon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku, za lijekove koji sadrže djelatnu tvar metadon i koji se sistemski apsorbiraju (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~):

1. Toksičnost opioda u dojenčadi izložene putem majčinog mlijeka

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.6 Dojenje

Metadon se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Odluku o preporuci dojenja potrebno je donijeti na temelju savjeta kliničkog specijalista te je potrebno razmotriti je li žena na stabilnoj dozi održavanja metadonom i istovremenoj primjeni nedozvoljenih tvari. Ako se razmatra dojenje, doza metadona treba biti najmanja moguća. Liječnici koji propisuju lijek trebaju savjetovati dojilje da prate dojenče zbog moguće sedacije i otežanog disanja te u tom slučaju odmah zatraže medicinsku pomoć. Iako količina metadona koja se izlučuje u majčino mlijeko nije dovoljna za potpuno suzbijanje simptoma ustezanja u dojenčadi na majčinom mlijeku, ona može smanjiti težinu neonatalnog apstinencijskog sindroma. Ako je potrebno prekinuti dojenje, to treba činiti postepeno budući da nagli prekid može povećati simptome ustezanja u dojenčadi.

Uputa o lijeku:

Dio 2.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ako dojite ili razmišljate o dojenju dok uzimate metadon budući da on može utjecati na Vaše dijete. Pratite Vaše dijete radi neuobičajenih znakova i simptoma kao što su povećana omamljenost (više nego uobičajeno), otežano disanje ili mlitavost udova. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

2. Adrenalna insuficijencija

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Adrenalna insuficijencija

Opiodi mogu uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

Uputa o lijeku

Dio 2. Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava dok uzimate lijek X:

-Slabost, umor, gubitak apetita, mučnina, povraćanje ili niski krvni tlak. Ovo može biti simptom da nadbubrežne žlijezde luče premalo hormona kortizola, te ćete stoga možda trebati uzimati nadomjestak hormona.

3. Smanjena razina spolnih hormona

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Smanjena razina spolnih hormona i povećana razina prolaktina

Dugotrajna primjena opioda može biti povezana sa smanjenim razinama spolnih hormona i povećanom razinom prolaktina. Simptomi uključuju nizak libido, impotenciju ili amenoreju.

Uputa o lijeku

Dio 2. Upozorenja i mjere opreza

Dugotrajna primjena opioda može uzrokovati smanjene razine spolnih hormona i povećane razine hormona prolaktina. Obratite se svom liječniku ako primijetite simptome kao što su nizak libido, impotencija ili izostanak mjesečnice (amenoreja).

4. Interakcija sa serotonergičkim lijekovima

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

Serotonergički lijekovi:

Serotoninski sindrom može se javiti kod istodobne primjene metadona s petidinom, inhibitorima monoamino oksidaze te lijekovima koji djeluju na serotonin kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi (TCA). Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Uputa o lijeku

Dio 2. – Drugi lijekovi i metadon

Rizik od nuspojava se povećava ako metadon primjenjujete istodobno s antidepresivima (kao što su citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, amitriptilin, klomipramin, imipramin, nortriptilin). Obratite se svom liječniku ako primijetite simptome kao što su:

- **promjene mentalnog stanja (npr. uznemirenost, halucinacije, koma)**
- **ubrzani otkucaji srca, nestabilan krvni tlak, vrućica**

- pretjerani refleksi, poremećaj koordinacije, ukočenost mišića
- gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev)

5. Hipoglikemija

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Hipoglikemija

Hipoglikemija je zapažena kod predoziranja metadonom ili povećanja doze. Preporučuje se redovito praćenje razine šećera u krvi tijekom povećanja doze (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9)

Dio 4.8

Poremećaji metabolizma i prehrane

Hipoglikemija (nepoznata učestalost).

Dio 4.9

Prijavljena je hipoglikemija.

Uputa o lijeku

Dio 3. - *Ako uzmete više X nego što ste trebali*

*Može doći do **niske razine šećera u krvi***

Dio 4. - *Moguće nuspojave*

Nepoznata učestalost: niska razina šećera u krvi

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	14. svibnja 2020.